

Изучение стереоселективности ацилирования 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазинов хлорангидридами 2-фенилалкановых кислот

Чулаков Е.Н., Груздев Д.А., Левит Г.Л., Садретдинова Л.Ш., Тумашов А.А., Краснов В.П.

Институт органического синтеза им И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
ул. С.Ковалевской/Академическая, 22/20, Екатеринбург, Факс: 343 374 1189; тел.: 343 362 3057;
E-mail: ca@ios.uran.ru

Изучена стереоселективность ацилирования рацемических 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазинов хлорангидридами рацемических 2-фенилпропионовой и 2-изопропилфенилуксусной кислот. Установлено, что хлорангидрид 2-фенилпропионовой кислоты является несколько более селективным ацилирующим реагентом по сравнению с хлорангидридом 2-изопропилфенилуксусной кислоты.

Введение

Метод кинетического разделения (КР)¹, основанный на разности скоростей превращения стереоизомеров рацемата в реакциях с асимметрическим реагентом или катализатором, успешно используется для получения оптически чистых биологически активных веществ и полупродуктов их синтеза^{2, 3}. Для получения хиральных аминов в энантиомерно чистом виде часто используют КР в результате реакции ацилирования в присутствии как ацилирующих ферментов^{4,5}, так и синтетических катализаторов⁶. В последние годы большое внимание привлекают методы КР с использованием энантиоочищенных хиральных ацилирующих агентов^{7, 8}. В литературе описаны примеры использования производных 2-арилпропионовых кислот для КР рацемических аминов и спиртов^{9, 10}. Хлорангидрид (*S*)-напроксена [(2*S*)-2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионовой кислоты] был впервые использован нами для КР рацемических гетероциклических аминов^{11, 12}, в том числе 2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина (**1**) и 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина (**2**). Были найдены оптимальные условия проведения процесса, селективность которого оценивали по величине диастереомерного избытка (*de*, %) образующихся амидов, и разработан эффективный метод получения оптически чистого (*S*)-энантиомера амина **1**¹³, ключевого полупродукта в синтезе антибактериального препарата Левофлоксацин.

Один из возможных подходов к выбору эффективных разделяющих агентов заключается в проведении реакции между рацемическим амином и рацемическим ацилирующим агентом. В результате их взаимодействия образуются 2 пары диастереомерных амидов – (*S,S*)-(*R,R*) и (*R,S*)-(*S,R*), соотношение которых (*dr*) равняется фактору селективности $s = k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$ ¹.

Результаты и обсуждение

Целью настоящей работы являлась оценка стереоселективности ацилирования рацемических гетероциклических аминов **1** и **2** хлорангидридами 2-фенилпропионовой кислоты (**3**) и ее структурного аналога, 2-изопропилфенилуксусной кислоты (**4**), в условиях кинетического разделения.

Ацилирование рацемических аминов **1**, **2** хлорангидридами рацемических кислот **3**, **4** проводили при соотношении реагентов 2:1 в толуоле и дихлорметане при +20 °С и –20 °С в течение 6 ч (схема 1); начальная концентрация исходного рацемического амина составляла 0.1 М.

Образующиеся смеси диастереомерных амидов анализировали методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹⁹F. В табл. 1 представлены средние значения соотношения диастереомеров (*dr*) из 2-4 параллельных экспериментов.

Для определения относительной конфигурации амидов **5** и **6** встречным синтезом, исходя из (*S*)-аминов **1** и **2** и хлорангидрида (*S*)-**3**, были получены индивидуальные (*S,S*)-диастереомеры амидов. Это позволило по времени удерживания в ВЭЖХ и положению сигналов в спектрах ЯМР определить, что при ацилировании рацемическими хлорангидридами в условиях КР во всех случаях наблюдается преимущественное образование (*S,S*)-(*R,R*) диастереомеров амидов.

При взаимодействии рацемических аминов **1** и **2** и рацемических хлорангидридов **3** и **4** образующиеся смеси амидов **5-8** содержали малое количество (*R,S*)-(*S,R*) диастереомеров, что не позволяло выделить их из реакционной массы. Поэтому для однозначного определения времени удерживания минорных диастереомеров в ВЭЖХ и отнесения сигналов в спектрах ЯМР, исходя из хлорангидридов рацемических кислот **3**, **4** и (*S*)-аминов **1**, **2** были синтезированы смеси (*S,S*)- и (*R,S*)-амидов **5-8** с содержанием (*R,S*)-диастереомеров в смеси от 10 до 45%.

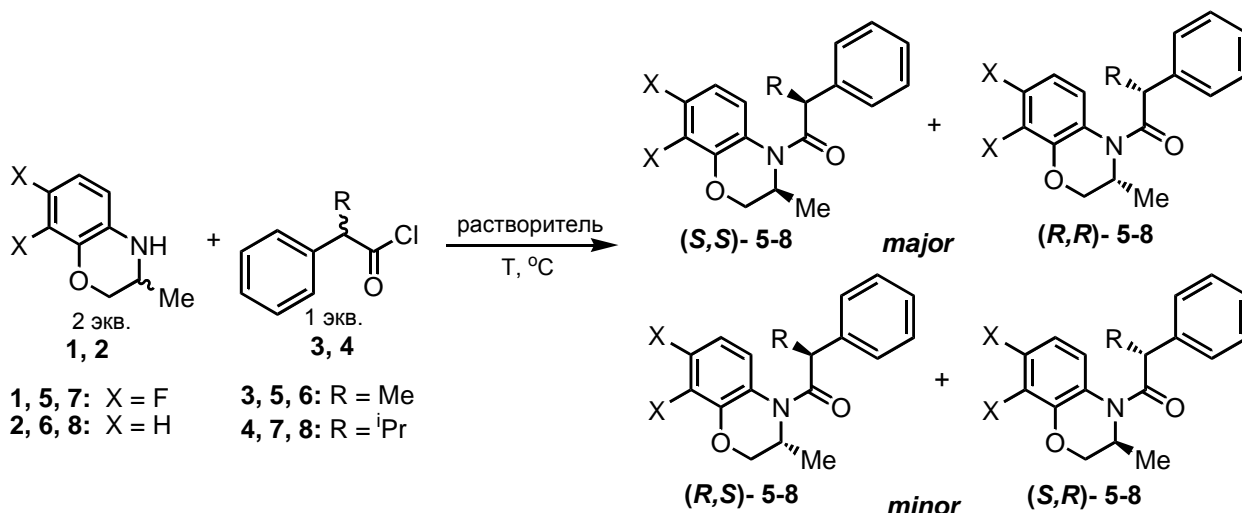


Схема 1. Ацилирование аминов 1, 2 хлорангидридами рацемических кислот 3, 4

Табл. 1. Соотношение диастереомеров в продуктах ацилирования рацемических аминов 1 и 2 хлорангидридами рацемических кислот 3, 4 (по данным ВЭЖХ)

Амин	Ацилирующий агент	Растворитель	Соотношение диастереомерных амидов, <i>dr</i> (S,S)-(R,R) : (R,S)-(S,R)	
			+20 °C	-20 °C
1	3	толуол	96.9 : 3.1	98.6 : 1.4
1	3	дихлорметан	94.5 : 5.5	94.5 : 5.5
1	4	толуол	95.5 : 4.5	97.9 : 2.1
1	4	дихлорметан	91.3 : 8.7	93.4 : 6.6
2	3	толуол	97.0 : 3.0	97.2 : 2.8
2	3	дихлорметан	92.2 : 7.8	91.0 : 9.0
2	4	толуол	95.0 : 5.0	96.8 : 3.2
2	4	дихлорметан	88.4 : 11.6	90.2 : 9.8

Как видно из представленных данных (табл. 1), большая селективность ацилирования рацемических аминов 1 и 2 изученными хлорангидридами 3, 4 наблюдается в толуоле при -20 °C. Ацилирование в дихлорметане характеризовалось меньшей селективностью (например, при +20 °C *dr* 97.0 : 3.0 и 92.2 : 7.8 для амида 6 в толуоле и CH₂Cl₂, соответственно). Хлорангидрид 2-фенилпропионовой кислоты во всех случаях проявлял несколько большую селективность по сравнению с хлорангидридом 2-изопропилфенилуксусной кислоты.

Экспериментальная часть

(*RS*)-2,3-Дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин (1) и (*RS*)-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-1,4-бензоксазин (2) получены по известной методике¹⁴. (*S*)-2,3-Дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин и (*S*)-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-1,4-бензоксазин получены, как описано ранее¹¹. (*2RS*)-фенилпропионовая кислота и (*2RS*)-изопропилфенилуксусная кислота коммерчески доступны. Температуру плавления определяли на приборе SMP3 (Barloworld Scientific). Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F регистрировали на приборе Bruker DRX-400 (рабочая частота 400 МГц и 376 МГц, соответственно) с TMS

и гексафторбензолом в качестве внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ¹H амидов 5-8 регистрировали в DMSO-*d*₆ при 100 °C. Химические сдвиги приведены в δ, м.д., константы спин-спинового взаимодействия *J* – в Гц.

ВЭЖХ анализ диастереомерного состава амидов 5, 6 проводили на хроматографе Knauer Smartline-1000 (Германия) на колонке 4.6×250 мм, заполненной сорбентом ReproSil 100 Si, 5 мкм (Элсико, Россия); скорость элюирования 1 мл/мин; детектирование при 220 нм; подвижная фаза гексан–пропанол-2 200:1. ВЭЖХ анализ диастереомерного состава амидов 7, 8 проводили на хроматографе Agilent-1100 на колонке Phenomenex Luna C18(2) 250×4.6 мм, подвижная фаза ацетонитрил–вода 70:30, скорость потока 0.8 мл/мин.

Кинетическое разделение (общая методика): К раствору 0.3 ммоль амина 1 (2) в 1.5 мл соответствующего растворителя (толуол или дихлорметан) при заданной температуре добавляли раствор 0.15 ммоль хлорангидрида 3, 4 в 1.5 мл того же растворителя одной порцией. Реакционную смесь термостатировали при заданной температуре в течение 6 ч; промывали 1 н. HCl (2×3 мл), рассолом (4×3 мл), 5% NaHCO₃ (2×3 мл), водой (2×3 мл), сушили (MgSO₄), упаривали при пониженном давлении досуха.

Получение амидов 5-8 (смеси диастереомеров):

К раствору 2 ммоль (*S*)-амина **1** (**2**) в 10 мл толуола при +20 °С добавляли раствор 1 ммоль (*RS*)-хлорангидрида **3** или **4** в 10 мл толуола. Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 6 ч; промывали 1 н. HCl (2×3 мл), рассолом (4×3 мл), 5% NaHCO₃ (2×3 мл), водой (2×3 мл), сушили (MgSO₄), упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток подвергали флеш-хроматографии на силикагеле (элюент – бензол).

***N*–[(2*RS*)-2-Фенилпропионил]-(3*S*)-2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин **5**:** Выход 60%. Бесцветные кристаллы, т. пл. 160 °С. *Dr* 55 : 45 [(*S,S*)/(*R,S*)]. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si, гексан-пропанол-2 200:1): $\tau_{(R,S)}$ 6.2 мин., $\tau_{(S,S)}$ 11.1 мин. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.72 (д, 0.55×3 H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.8), 1.15 (д, 0.45×3 H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.9), 1.39 (д, 0.55×3 H, CH₃-фенилпропионовой кислоты, *J* = 6.6), 1.42 (д, 0.45×3 H, CH₃-фенилпропионовой кислоты, *J* = 6.6), 3.62 (дд, 0.45×1 H, C(2)H_B-бензоксазина, *J* = 10.9, 2.8), 4.02 (дд, 0.55×1 H, C(2)H_B-бензоксазина, *J* = 10.8, 3.0), 4.17 (дд, 0.45×1 H, C(2)H_A-бензоксазина, *J* = 10.9, 1.5), 4.21 (к, 0.45×1 H, CH-фенилпропионовой кислоты, *J* = 6.6), 4.23 (дд, 0.55×1 H, C(2)H_A-бензоксазина, *J* = 10.8, 1.4), 4.38 (к, 0.55×1 H, CH-фенилпропионовой кислоты, *J* = 6.8), 4.66 (кдд, 0.45×1 H, C(3)H-бензоксазина, *J* = 6.9, 2.8, 1.5), 4.77 (кдд, 0.55×1 H, C(3)H-бензоксазина, *J* = 6.8, 2.8, 1.4), 6.84 (ддд, 1 H, C(6)H-бензоксазина, *J* = 10.2, 9.0, 8.2), 7.12-7.30 (м, Ph), 7.55 (ддд, 1 H, C(5)H-бензоксазина, *J* = 9.0, 5.3, 2.5). ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.75 (ддд, 0.55×1 F, C(8)F, *J* = 21.2, 8.0, 2.5), 2.13 (ддд, 0.45×1 F, C(8)F, *J* = 21.2, 8.0, 2.5), 20.58 (м, 1 F, C(7)F). Найдено (%): C, 68.12; H, 5.37; N, 4.37. C₁₈H₁₇F₂NO₂. Вычислено (%): C, 68.13; H, 5.40; N, 4.41.

***N*–[(2*RS*)-2-Фенилпропионил]-(3*S*)-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин **6**:** Выход 55%. Бесцветные кристаллы, т. пл. 70-71 °С. *Dr* 80 : 20 [(*S,S*)/(*R,S*)]. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si, гексан-пропанол-2 200:1): $\tau_{(R,S)}$ 5.6 мин., $\tau_{(S,S)}$ 7.6 мин. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.75 (д, 0.8×3 H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.9), 1.12 (д, 0.2×3 H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.9), 1.41 (д, 3 H, CH₃-фенилпропионовой кислоты, *J* = 6.8), 3.65 (м, 0.2×1 H, C(2)H_B-бензоксазина), 3.92 (дд, 0.8×1 H, C(2)H_B-бензоксазина, *J* = 10.8, 3.0), 4.02 (м, 0.2×1 H, C(2)H_A-бензоксазина), 4.07 (дд, 0.8×1 H, C(2)H_A-бензоксазина, *J* = 10.8, 1.7), 4.22 (к, 0.2×1 H, CH-фенилпропионовой кислоты, *J* = 6.8), 4.42 (к, 0.8×1 H, CH-фенилпропионовой кислоты, *J* = 6.8), 4.65 (м, 0.2×1 H, C(3)H-бензоксазина), 4.71 (кдд, 0.8×1 H, C(3)H-бензоксазина, *J* = 6.9, 3.1, 1.7), 6.77 (дд, 0.8×1 H, C(8)H-бензоксазина, *J* = 8.2, 1.4), 6.82 (м, 0.2×1 H, C(8)H-бензоксазина), 6.85 (м, 1 H, C(7)H-бензоксазина), 6.87 (ддд, 0.8×1 H, C(7)H-бензоксазина, *J* = 8.2, 7.3, 1.4), 7.0 (ддд, 1 H, C(6)H-бензоксазина, *J* = 8.2, 7.3, 1.6), 7.1-7.28 (м, Ph), 6.77 (дд, 1 H, C(5)H-бензоксазина, *J* = 8.2, 1.4). Найдено (%): C, 76.56; H, 6.97; N, 4.75. C₁₈H₁₉NO₂. Вычислено (%): C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98.

***N*–[(2*RS*)-2-изопропилфенилацетил]-(3*S*)-2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин **7**:** Выход 70%. Жёлтое масло. *Dr* 60 : 40 [(*S,S*)/(*R,S*)]. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, ацетонитрил–вода 70:30) $\tau_{(R,S)}$ 23.1 мин., $\tau_{(S,S)}$ 19.8 мин. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.67 (д, 3H, CH₃-ⁱPr, *J* = 6.75), 0.79 (д, 0.6×3H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.8), 0.97 (д, 0.4×3H, CH₃-ⁱPr, *J* = 6.45), 1.03 (д, 0.6×3H, CH₃-ⁱPr, *J* = 6.45), 1.15 (д, 0.4×3H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.8), 2.37 (м, 1H, CH-ⁱPr), 3.62 (м, 0.4×1H, C(2)H_B-бензоксазина), 3.65 (д, 0.4×1H, CH-изопропилфенилуксусной кислоты, *J* = 9.5), 3.85 (м, 0.6×1H, C(2)H_B-бензоксазина), 3.95 (д, 0.6×1H, CH-изопропилфенилуксусной кислоты, *J* = 9.4), 4.10 (м, 1H, C(2)H_A-бензоксазина), 4.80 (м, 0.4×1H, C(3)H-бензоксазина), 4.91 (квдд, 0.6×1H, C(3)H-бензоксазина, *J* = 6.8, 2.8, 1.3), 6.88 (ддд, 1H, C(6)H-бензоксазина, *J* = 9.4, 9.2, 9.1), 7.10-7.40 (м, 5H, Ph), 7.40-7.55 (м, 1H, C(5)H-бензоксазина). ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.85(м, 0.6×1F, C(8)F), 2.27 (м, 0.4×1F, C(8)F), 20.70 (м, 1F, C(7)F). Найдено (%): C, 69.43; H, 6.37; N, 4.06. C₂₀H₂₁F₂NO₂. Вычислено (%): C, 65.55; H, 6.13; N, 4.06.

***N*–[(2*RS*)-2-изопропилфенилацетил]-(3*S*)-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин **8**:** Выход 65%. Светло-жёлтое масло. *Dr* 90 : 10 [(*S,S*)/(*R,S*)]. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, ацетонитрил–вода 70:30) $\tau_{(R,S)}$ 19.7 мин., $\tau_{(S,S)}$ 17.6 мин. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.66 (д, 3H, CH₃-ⁱPr, *J* = 6.5), 0.82 (д, 0.9×3H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.8), 0.96 (д, 0.1×3H, CH₃-ⁱPr, *J* = 6.5), 1.06 (д, 0.9×3H, CH₃-ⁱPr, *J* = 6.5), 1.12 (д, 0.1×3H, CH₃-бензоксазина, *J* = 6.8), 2.41 (м, 1H, CH-ⁱPr), 3.66 (д, 0.1×1H, CH-изопропилфенилуксусной кислоты, *J* = 9.5), 3.74 (м, 1H, C(2)H_B-бензоксазина), 3.97 (д, 0.9×1H, CH-изопропилфенилуксусной кислоты, *J* = 9.5), 4.06 (м, 0.9×1H, C(2)H_A-бензоксазина), 4.11 (м, 0.1×1H, C(2)H_A-бензоксазина), 4.77 (м, 0.1×1H, C(3)H-бензоксазина, 4.84 (квдд, 0.9×1H, C(3)H-бензоксазина, *J* = 6.8, 3.0, 1.6), 6.77 (дд, 0.9×1H, C(8)H-бензоксазина, *J* = 8.2, 1.4), 6.85 (м, 0.1×1H, C(8)H-бензоксазина), 6.85 (м, 0.1×1H, C(7)H-бензоксазина), 6.88 (м, 1H, C(7)H-бензоксазина), 7.02 (м, 1H, C(6)H-бензоксазина), 7.06-7.26 (м, 5H, Ph), 7.43 (м, 0.1×1H, C(5)H-бензоксазина), 7.60 (м, 0.9×1H, C(5)H-бензоксазина). Найдено (%): C, 77.56; H, 7.57; N, 4.55. C₂₀H₂₃NO₂. Вычислено (%): C, 77.64; H, 7.49; N, 4.53.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00084), Уральского отделения РАН (09-П-3-2001, 09-И-3-2004 и 10-3-НП-322), а также в рамках выполнения Государственного контракта № 02.522.12.2011.

Библиографический список

- 1 Kagan H.B., Fiaud J.C. // *Topics in Stereochemistry*. **1988**. V. 18. P. 249.
- 2 Keith J.M., Larrow J.F., Jacobsen E.N. // *Advanced Synthesis and Catalysis*. **2001**. V. 343. P. 5.
- 3 Breuer M., Ditrich K., Habicher T., Hauer B., Keßeler M., Stürmer R., Zelinski T. // *Angewandte Chemie. International Edition*. **2004**. V. 43. P. 788.

- 4 F. van Rantwijk, Sheldon R. A. // *Tetrahedron*. **2004**. V. 60. P. 501.
- 5 Nechab M., Azzi N., Vanthuyne N. // *Journal of Organic Chemistry*. **2007**. V. 72. P. 6918.
- 6 Arai S., Bellemin-Lapponnaz S., Fu G. // *Angewandte Chemie. International Edition*. **2001**. V. 40. P. 234.
- 7 Karnik A., Kamath S. // *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**. V. 19. P. 45.
- 8 Arseniyadis S., Valleix A., Wagner A., Mioskowski C. // *Angewandte Chemie. International Edition*. **2004**. V. 43. P. 3314.
- 9 Shiina I., Nakata K., Ono K., Onda Y., Itagaki M. // *Journal of American Chemical Society*. **2010**. V. 132. P. 11629.
- 10 Andreou A., Al Shaye N., Brown H., Eames J. // *Tetrahedron Letters*. **2010**. V. 51. P. 6935.
- 11 Charushin V.N., Krasnov V.P., Levit G.L., Korolyova M.A., Kodess M.I., Chupakhin O.N., Kim M.H., Lee H.S., Park Y.J., Kim K.-Ch. // *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**. V. 10. P. 2691.
- 12 Krasnov V.P., Levit G.L., Andreeva I.N., Grishakov A.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Mendeleev Communications*. **2002**. V. 12. P. 27.
- 13 Japan Pat. 2000 178265. Production of (S)-benzoxazine derivative and racemization of (R)-benzoxazine derivative / Chupakhin O.N., Krasnov V.P., Levit G.L., Charushin V.N., Korolyova M.A., Tzoi E.V., Lee H. S., Paku Y.J., Kim M.H., Kim K.C. // *Chemical Abstracts*. **2000**. V. 133. 43530.
- 14 EP Pat. 47 005. Benzoxazine derivatives / Hayakawa I., Tanaka Y., Hiramitsu T. // *Chemical Abstracts*. **1982**. V. 97. 55821b.